

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm² vævskultur, levende.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm²), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelle-afledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Vævskultur, levende.

Gennemsigtig, rund skive.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (defineret ved tilstedeværelsen af overfladisk neovaskularisering af cornea i mindst to corneakvadranter med implicering af den centrale del af cornea og alvorligt nedsat syn), unilateralt og bilateralt, forårsaget af fysiske eller kemiske okulære forbrændinger. Mindst 1 – 2 mm² af ubeskadiget limbus er nødvendig til en biopsi.

4.2 Dosering og administration

Holoclar skal administreres af en korrekt uddannet og kvalificeret kirurg og er begrænset til brug på hospitalet.

Dosering

Dette lægemiddel er kun beregnet til autolog brug.

Mængden af celler, der skal administreres, afhænger af størrelsen (overflade i cm²) på corneas overflade.

Hvert Holoclar-præparat indeholder en individuel behandlingsdosis med et tilstrækkeligt antal celler til at dække hele corneas overflade. Den anbefalede dosis Holoclar er 79.000 - 316.000 celler/cm²,

svarende til 1 cm² produkt/cm² defekt. Hvert Holoclar-præparat er beregnet til en enkelt behandling. Behandlingen kan gentages, hvis den behandlende læge anser det nødvendigt. Administrationen skal efterfølges af en passende antibiotika- og antiinflammatorisk behandlingsplan, som anbefalet af lægen (se pkt. 4.4).

Særlig population

Ældre

Data for anvendelsen af Holoclar til den ældre population er begrænsede. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Der foreligger ingen data vedrørende brugen af Holoclar hos patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Data vedrørende Holoclars sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er begrænset. De nuværende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Til implantation.

Inden administration skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger på Holoclar-etiketten og medfølgende dokumentation.

Udførlige, tekniske oplysninger om procedurerne, der er forbundet med anvendelsen af Holoclar, er at finde i undervisningsmanualen.

Biopsi

Til fremstillingen af Holoclar er en biopsi på 1 – 2 mm² ubeskadiget limbus nødvendig. Biopsien udføres vha. topisk anæstesi. Øjets overflade skylles med en steril, balanceret saltvandopløsning til øjenskyllning efterfulgt af adskillelse af conjunctiva fra limbus for at eksponere corneas prøvetagningssted. Der laves en incision på 2 x 2 mm for at fjerne biopsien. Biopsien anbringes i det sterile prøveglas, der indeholder transportmediet. Fremstilleren skal modtage biopsien inden for 24 timer efter prøvetagningen.

Behandling efter biopsien

Efter biopsien skal der gives en passende profylakse i form af en antibiotisk behandling.

I visse tilfælde kan det være muligt, at patientens limbale kildestamceller ikke ekspanderes eller at frigørelseskriterierne ikke opfyldes pga. ringe biopsikvalitet, patientkarakteristika eller fremstillingsfejl. Derfor kan det ske, at Holoclar ikke kan anvendes. Kirurgen vil blive informeret så tidligt som muligt i forløbet og skal derfor vælge en alternativ behandling for patienten.

Implantation

Holoclar er kun beregnet til anvendelse ved autolog limbal stamcelleregenerering på linje med den godkendte terapeutiske indikation og skal administreres under aseptiske forhold i forbindelse med limbalperitomi, mobilisering af conjunctiva og ekscision af corneasfibrovaskulære væv ved klargøring af det defekte lag. Dernæst tilpasses det dyrkede væv under den mobiliserede conjunctiva. Implantatets overskydende stykke skæres væk og kanten dækkes med conjunctiva med 2 til 3 sting (suturer) af vikryl eller silke 8/0 for at kunne danne en fysisk lukning af læsionen og for at fastgøre implantatet. Øjenlågene holdes lukkede over implantatet med et steri-strip-tape. Holoclar implanteres generelt under topisk retrobulbær eller parabulbær anæstesi. Andre anæstesiologiske procedurer kan følges efter kirurgens skøn, undtagen brug af lidocain lokalanalgetika eller analgetika indeholdende adrenalin.

Post-operativ behandling

Efter implantationen skal der gives en passende topisk og systemisk antiinflammatorisk- og profylaktisk antibiotisk behandling.

Det følgende regime anbefales: der skal administreres tablet doxycyclin 100 mg to gange dagligt (eller amoxicillin 500 mg to gange dagligt) og prednison oralt med en daglig dosis på 0,5 mg/kg (til en maksimal dosis på 25 mg) pr. dag fra dagen for indgrebet i 2 uger. Efter 2 uger skal administrationen af det systemiske antibiotikum seponeres og den daglige dosis prednison nedtrappes til 0,25 mg/kg (maksimalt 12,5 mg) pr. dag i 1 uge, til 0,125 mg/kg (maksimalt 5,0 mg) pr. dag i den efterfølgende uge og dernæst seponeres.

To uger efter indgrebet skal en topisk kortikosteroid behandling påbegyndes med dexamethason-øjendråber uden konserveringsmiddel 0,1 %, 1 dråbe tre gange om dagen i 2 uger, som dernæst reduceres til 1 dråbe to gange dagligt i 1 uge og 1 dråbe én gang dagligt i yderligere en uge. Det topiske kortikosteroid kan fortsættes ved persistent okulær inflammation.

Implantationen skal efterfølges af en passende overvågningsplan.

For udførlige instruktioner om klargøring, forholdsregler i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Holoclar se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for bovint serum og murine 3T3-J2 celler.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Sporbarhedskravene til cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gøres gældende. For at sikre sporbarhed bør produktnavnet, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Holoclar er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Holoclar må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og batchnummeret ikke stemmer overens med patientens identitet.

Overfølsomhedsreaktioner

Holoclar indeholder letalt bestrålede murine 3T3-fibroblastceller og kan indeholde spor af føtaltbovint serum. Patienter med kendt overfølsomhed over for mus eller føtaltbovint serum må ikke behandles (se pkt. 4.3).

Overførsel af et smitsomt agens

Holoclar kan indeholde potentielt inficeret biologisk materiale. Selvom Holoclar er testet for sterilitet og mycoplasma, er der en risiko for overførsel af smitsomt agens. Sundhedspersonale, der administrerer Holoclar, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandling, og behandle passende, hvis det er nødvendigt.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

En grundig evaluering af patienten bør foretages under hensyntagen til ikke kun kandidatens kliniske behov, men også de biologiske og patofysiologiske ændringer i sårlemiljøet, for at definere tidspunktet for enhver procedure og muliggøre korrekt indpodning og vækst af stamceller i det levende væv, der udgør Holoclar. Samtidige operationer bør udelukkes og fremskyndes, eller udskydes til Holoclar-implantation.

Samtidige fejlplacerede øjenlåg, ardannelse på conjunctiva med forkortelse af fornix, anæstetiskcornea og/eller conjunctiva eller alvorlig hypæstesi, pterygium og ekstremt tørre øjne er mulige komplikationsfaktorer. Samtidige øjenproblemer skal korrigeres før implantation af Holoclar.

På et hvilket som helst trin i behandlingen med Holoclar skal topisk lidocain eller anæstetika indeholdende adrenalin undgås.

Implantation hos patienter med akut okulær inflammation eller infektioner skal udsættes, indtil der er blevet dokumenteret bedring, da inflammation kan kompromittere behandlingssuccesen.

Samtidig brug af Holoclar og øjendråber, som indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Proceduren med administration af Holoclar omfatter anvendelsen af antibiotika og kortikosteroider (se pkt. 4.2). Lægen bedes konsultere disse lægemidlers produktresuméer for relevante sikkerhedsoplysninger.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig brug af topisk lidocain eller anæstetika indeholdende adrenalin, skal undgås, da de reducerer effektiviteten af kolonidannelsen.

Øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler, skal undgås. Benzalkoniumchlorid (samt andre kvaternære ammoniumforbindelser) er cytotoxiske og øjendråber med dette konserveringsmiddel kan beskadige det corneale epitel, i særdeleshed det proliferative basallag, blotlagt under implantationsproceduren. Andre cytotoxiske midler skal undgås.

Der er ikke blevet indberettet om interaktioner mellem Holoclar og post-biopsi/post-operativ behandling anbefalet i pkt. 4.2.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Holoclar til gravide kvinder.

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som en sikkerhedsforanstaltning, i betragtning af kravet til post-operativ farmakologisk behandling, bør Holoclar undgås under graviditeten.

Amning

Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales Holoclar ikke til implantation under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende Holoclars virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Holoclar påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af indgrebet i forbindelse med implantationen. Derfor skal det at føre motorkøretøj og betjene maskiner efter behandling med Holoclar udskydes, og patienterne skal følge deres behandlende læges råd.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest alvorlige bivirkninger er perforering af cornea og ulcerativkeratitis, som kan opstå inden for 3 måneder fra implantationen med Holoclar og er relateret til ringe corneal stamcelle indpodning og vasovagal synkope, der opstår på første dag efter indgrebet pga. smerter i øjet. De mest almindelige bivirkninger er øjenlidelser. De hyppigst forekommende bivirkninger relateret til indgrebet var øjensmerter (4,0 %), epiteldefekt på cornea (3,4 %) og blødning i conjunctiva (2,2 %), sidstnævnte forekommer oftest på den første dag efter indgrebet, og er i de fleste tilfælde let i intensitet og forsvinder efter nogle få dage uden behandling.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger indberettet hos patienter, der har fået implanteret Holoclar, i kliniske studier og post-marketing erfaring, er anført i tabellen.

De følgende kategorier anvendes til at anføre bivirkningerne efter hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Indenfor hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne anført efter faldende alvorlighed.

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitæresygdomme	Corneainfektion, conjunktivitis	Ikke almindelig
Nervesystemet	Vasovagal synkope, hovedpine	Ikke almindelig
Øjne	Blødning i conjunctiva, blødning i øjet, corneaepiteldefekt, corneaafslidning/erosion, glaukom/øget intraokulært tryk, keratitis/ulcerativ keratitis, blepharitis, smerter i øjet	Almindelig
	Conjunctival adhæsion, conjunctival granulom, conjunctival hyperæmi, ødem i cornea, perforation af cornea, udtynding af cornea, corneal opacitet, hornhindehypertrofi, øjenbetændelse, hyfæmi, øjenirritation, fotofobi, entropion, trichiasis, mydriasis, øget lakrimation.	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Subkutan blødning, allergisk dermatitis	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Metaplasi af implantatet, ekstravasation af implantatstedet, følelse af fremmedlegeme	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Komplikation af øjenoperation	Almindelig
	Indpodningsfejl, suturruptur, vedvarende corneaepiteldefekt, post-operativ opkastning	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Øjensmerter (4,0 %) og corneaepiteldefekt (3,4 %) var de mest almindelige, individuelle bivirkninger, der ikke var relateret til indgrebet. Glaukom (1,9 %) var den hyppigste bivirkning forbundet med kortikosteroidbehandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4). Indberetninger af glaukom omfattede bivirkninger af intraokulært tryk.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen oplysninger om Holoclars sikkerhed hos børn op til 5 år og kun begrænsede oplysninger hos patienter i alderen 6-17 år. Hos de pædiatriske patienter, der var inkluderet i studierne HLSTM01 (13, 14 og 16 år), HLSTM02 (8 og 14 år) og HOLOCORE (6-13 år) var bivirkningsprofilen ikke anderledes end for den voksne population.

Ældre

Der er kun begrænsede oplysninger om ældre (n=16, >65 år) og meget ældre (n= 4, 75-84 år) patienter.

Indberetning om formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdoserin

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Ophthalmologica, andre ophthalmologiske midler, ATC-kode: S01XA19

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Holoclars virkningsmekanisme er udskiftningen af corneaepitel og mistedelimbale stamceller hos patienter, i hvilke limbus er blevet ødelagt pga. okulære forbrændinger. Under den corneale reparationsproces er de administrerede stamceller beregnet til at formere sig symmetrisk og asymmetrisk og producere differentiering og migration for herved at regenerere corneaepitel og opbevare et reservoir af stamceller, der fortsat kan regenerere corneaepitelet.

Der er ikke blevet udført konventionelle farmakodynamiske studier for Holoclar.

Klinisk virkning og sikkerhed

Lægemidlets virkning og sikkerhed blev evalueret i tre retrospektive, case-serier, ikke-randomiserede, ikke-kontrollerede studier (HLSTM01, HLSTM02 og HLSTM04), der samler alle kliniske oplysninger fra alle behandlede patienter med tilgængelig kildedokumentation med en *follow-up* på op til 10 år. Virkning og sikkerhed af Holoclar er også blevet evalueret i et prospektivt interventionelt, multinationalt, multicenter, åbent, ikke-kontrolleret studie (HLSTM03 eller HOLOCORE) med i alt 80 patienter og i dets langsigtede *follow-up* (HOLOCORE FOLLOW-UP) eller HOLOCORE-FU).

Det pivotale HLSTM01 studie var et multi-center, case-serie, ikke-kontrolleret, ikke-randomiseret retrospektivt klinisk studie udført for at vurdere den potentielle virkning og sikkerhed af Holoclar i et sæt af 106 patienter af begge køn med en moderat til alvorlig limbal stamcellemangel (LSCD) på grund af okulære forbrændinger. Moderat til alvorlig LSCD blev defineret i henhold til en invasion på mindst to kvadranter af corneaoverfladen af overfladiske nye kar.

Der var i alt 104 patienter mellem 13 og 79 år (gennemsnitsalder 46,8 år) inkluderet i den primære efficacyanalyse. På tidspunktet for produktadministrationen var middelvarigheden for tilstanden siden skaden 18 år (median 10 år), 99 % af patienterne havde corneauklarhed og 90 % af dem havde en alvorlig synssvækkelse (1/10 eller mindre på Snellen-tavlen). Indgrebets succes blev evalueret baseret på tilstedeværelsen af et stabilt corneaepitel (dvs. fravær af epiteldefekter) uden signifikant recidiv af neovaskularisering (højst en kvadrant uden implicering af den centrale del af cornea) 12 måneder efter indgrebet. Der blev indberettet i alt 75 (72,1 %) behandlinger med et vellykket resultat. Disse resultater blev bekræftet i en sensitivitetsanalyse, hvor overfladisk neovaskularisering blev evalueret af en uafhængig sagkyndig fra blindede fotografier af patientens øjne taget før og efter Holoclar-implantationen.

Yderligere klinisk relevante parametre blev evalueret som sekundære efficacyvurderinger.

Procentdelen af patienter med symptomer (smerter, brænden eller fotofobi) blev reduceret signifikant fra før indgrebet (40 patienter med mindst ét symptom; 38,5 %) til et år efter indgrebet (12 patienter; 11,5 %).

Enoghalvtreds patienter (49,0 %) fik en forbedring af synet på mindst én hellinje på Snellen-tavlen (eller én kategori i de alvorligt svækkede tilfælde). Procentdelen af patienter med forbedring i synet var højere blandt dem uden ar på det cornealestroma (15/18 patienter; 83,3 %) end dem med ardannelser (36/81 patienter; 44,4 %). Da kategoriske værdier for synsstyrke blev konverteret til LogMAR (logaritmen for den minimale opløsningsvinkel), oplevede 47 % patienter (40 over 85 med ikke-manglende værdier) en forbedring, der var lig med eller større end 3 Snellen-tavle-ækvivalenter.

Syvoghalvtreds patienter fik keratoplastik efter anvendelsen af produktet med en succesrate på 42,1 % (N=24) ét år efter corneatransplantation (dvs. med et stabilt corneaepitel uden signifikant recidiv af neovaskularisering).

Det pivotale HOLOCORE studie var et multinationalt, multi-center, prospektivt, åbent, ikke-kontrolleret, interventionelt klinisk studie for at vurdere virkningen og sikkerheden af Holoclar til genopretning af corneaepitel hos patienter med moderat til svær LSCD på grund af okulære forbrændinger. Studiet omfattede i alt 76 voksne og 4 pædiatriske patienter af begge køn. De pædiatriske patienter blev inkluderet til sikkerhedsvurdering.

Det primære effektmål var procentdelen af patienter med transplantationssucces 12 måneder fra den første behandling. Transplantationssucces blev vurderet ved uafhængig vurdering på basis af 2D-billeder til at være vellykket hos 41 % af voksne patienter med evaluerbare resultater et år efter den første behandling, og 57,8 % af patienterne oplevede en reduceret grad af overfladisk corneal neovaskularisering i samme periode.

Andelen af patienter, der oplevede transplantationssucces såvel som andre forbedringer vurderet af investigatoren ved direkte instrumentel og klinisk evaluering af patienterne, var højere end andelen vurderet ved uafhængig vurdering af billeder; specifikt vurderede investigatoren at behandlingens samlede resultat var vellykket hos 77,0 % af patienterne, og 82 % af patienterne havde ingen epiteldefekter.

Derudover var transplantationssucces ved uafhængig vurdering højere, vurderet i henhold til *the Global Consensus paper guidelines*, med 50,9 % patienter med gunstigt resultat. Tilsvarende var forbedringen i LSCD-stadier i henhold til *the Global Consensus paper guidelines* højere (60,9 %) end andelen vurderet ved hjælp af kvadrat-metoden (57,8 % af patienterne oplevede ifølge den uafhængige vurdering en reduceret grad af overfladisk corneal neovaskularisering).

Ved det afsluttende besøg havde 82 % af de tilstedeværende patienter ingen epiteldefekter, 49,2 % havde normal limbal hyperæmi og 44,3 % havde normal corneal følsomhed. Langvarig LSCD-symptomer blev forbedret, 75,4% af patienterne havde ingen brændende fornemmelse, og 78,7% rapporterede ikke længere tilstedeværelse af smerte. Det normale syn havde en statistisk signifikant forbedring ($p < 0,001$) i *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) på alle tidspunkter, mens den generelle sundhed blev opretholdt.

Patienter med vellykket Holoclar-indpodning i slutningen af HOLOCORE studiet (resultat et år efter Holoclar implantation) deltog i HOLOCORE-FU studiet, der var designet til at fastslå langsigtet sikkerhed og tolerabilitet af Holoclar implantation og bekræfte fordelene i op til seks år fra behandlingen.

Virkingen blev opretholdt under hele *follow-up* perioden med minimum 60,0 % succes et år efter transplantationen (dag 1 i HOLOCORE-FU studiet) til maksimalt 100 % seks år efter transplantationen (dag 1800 i HOLOCORE-FU studiet). Til evaluering af langvarig sikkerhed og tolerabilitet blev bivirkningerne samlet fra hoved- og *follow-up* studierne for også at sikre identifikation af et potentielt sikkerhedsmønster ved udvidet *follow-up*. Der forekom ingen nye alvorlige bivirkninger i *follow-up* studiet; 1 tilfælde af opacitet i cornea relateret til Holoclar blev rapporteret.

To år efter Holoclar implantation viste patienter, der havde gennemgået keratoplastik, en vellykket corneatransplantation: 85,7 % ($n/N = 12/14$ ved evaluering baseret på kvadrantermetoden, og 93,3 % ($n/N = 14/15$) ved evaluering baseret på investigatorers overordnede kliniske vurdering.

Resultaterne af studiet demonstrerer også synergien mellem ACLSCT med Holoclar og keratoplastik i behandlingen af LSCD.

Ældre

HLSTM01-studiet tilmeldte i alt syv patienter (6,7 % af studiepopulationen) med en alder ved baseline på 65 år eller derover, og syv patienter (24,1 %) blev oprindeligt inkluderet i HLSTM02 og 6 patienter (8,2%) blev inkluderet i HOLOCORE. Selvom studierne var begrænsede mht. antallet af forsøgspersoner, viste data fra disse studier en succesrate og efficacyniveau som ligner det, der blev observeret hos de behandlede patienter generelt.

Langtidsdata indsamlet i HOLOCORE-FU studiet bekræftede Holoclars sikkerhed, da der ikke forekom relaterede bivirkninger, mens efficacy-niveauet blev opretholdt. To ud af 4 patienter, der blev fulgt op i langtidsstudiet, havde et succesfuldt resultat: 1 fastholdt succesen som i HOLOCORE og 1 blev en succes efter keratoplastikken. Blandt de to andre med fejludfald baseret på måling af CNV i kvadranter, blev den ene bedømt som vellykket ved investigators kliniske vurdering, for en endelig succesrate på 75% af den samlede investigator vurdering.

Pædiatrisk population

HLSTM01 og HLSTM02 studierne inkluderede i alt fem patienter i alderen 8-17 år. Bivirkningsprofilen hos disse pædiatriske patienter var ikke forskellig fra den voksne population.

HOLOCORE studiet inkluderede 4 patienter i alderen fra 6 til 13 år (2 mænd og 2 kvinder). Disse få patienter blev ikke inkluderet i effektanalysen, men alle parametre viste graden af effekt svarende til det, der blev observeret hos de behandlede patienter generelt. I den pædiatriske gruppe forekom i alt 12 bivirkninger, ingen ansås for alvorlige, 2 vurderes muligvis relateret til den kirurgiske procedure forbundet med Holoclartransplantation, men ingen til Holoclar.

De indsamlede langtidsdata i HOLOCORE-FU studiet på de 2 pædiatriske forsøgspersoner (6 og 13 år) inkluderet i undersøgelsen bekræftede Holoclars sikkerhed, da der ikke forekom relaterede bivirkninger. Effekten for disse patienter var mislykket, hvilket bekræfter det negative resultat i HOLOCORE for dem ved 1-års *follow-up*. Der blev ikke angivet langtidsdata for de to andre pædiatriske forsøgspersoner, der blev behandlet i HOLOCORE studiet med succesfuldt resultat efter 1 år, og som ikke var inkluderet i *follow-up* studiet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Produktet implanteres lokalt.

Typen af- og den beregnede kliniske anvendelse af Holoclar er således, at konventionelle farmakokinetiske studier om absorption, biotransformation og elimination ikke er relevante. Immunhistokemisk analyse af cornea taget fra patienters corneatransplantation efter Holoclar-behandling viste, at de transplanterede stamceller etablerer normale lag af stratificeret corneaeplet, som ikke migrerer i konjunktiva eller nedadgående eller invaderer basale okulære strukturer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske sikkerhedsdata var begrænset til *in vitro*-testning af tumorigenitet af humane, autologe cellekulturer. Disse tests omfattede cellekaryotype, adhæsionsuafhængig vækst (cellevækst i blødt agar) og vækstfaktorafhængig proliferation. *In vitro*-studier har ikke vist tegn på forankringsuafhængig vækstfaktorafhængig vækst, unormale karyotyper eller udødeliggørelsesbegivenheder, der er indikativ for tumorigen potential.

Holoclar's sikkerhed er påvist i resultaterne, der blev opnået fra de to retrospektive kliniske studier.

Konventionelle, ikke-kliniske, reproduktive og udviklingsmæssige toksicitetsstudier betragtes ikke som relevante på grund af typen af og den beregnede kliniske anvendelse af det autologe voksen-celle produkt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles-medium suppleret med L-glutamin).
Understøttende fibrinlag.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder med Holoclar, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler i perioden efter indgrebet, før corneaeplet's integritet er helt genoprettet. Undtagelser omfatter ikke-topiske antibiotika for profylakse og kortikosteroider i perioden umiddelbart efter indgrebet.

6.3 Opbevaringstid

36 timer.

Holoclar skal anvendes senest 15 minutter efter åbning af den primære beholder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C – 25 °C

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Må ikke steriliseres.

Hold den primære beholder af stål forsvarligt lukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Holoclar leveres som en individuel behandlingsdosis indeholdt i en beholder med skruelåg. Hver beholder indeholder 3,8 cm² autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrint underlag og dækket af transportmedium.

Beholderen placeres i en sekundær plastbeholder, som dernæst anbringes i en forseglet, steril plastpose. Til sidst anbringes den forseglede pose i en usteril, termisk isoleret transportkasse til organtransport med en termisk måler. Endelig anbringes den termisk isolerede kasse i en lukket forseglet pose til transport.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forholdsregler ved håndtering eller administration af lægemidlet

Holoclar skal transporteres indenfor afdelingen i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder biologisk materiale. Sundhedspersoner, som håndterer Holoclar, skal tage passende forholdsregler (brug af handsker, beskyttelsesdragt og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smittefarlige sygdomme).

Holoclar er kun beregnet til autolog anvendelse. Før implantationen skal patientens identitet omhyggeligt kontrolleres i forhold til patient-/donoridentifikationen på forsendelsesdokumenterne og produktbeholderen.

Enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning af Holoclar-beholderen skal undgås.

Holoclar må ikke steriliseres. Beholderen og lukningen skal omhyggeligt inspiceres visuelt for tegn på beskadigelse. Hvis Holoclars primære beholder er beskadiget, produktets visuelle udseende er påvirket og/eller synlige partikler identificeres, må produktet ikke anvendes og skal returneres til fremstilleren. Hvis den målte temperatur i den isolerede kasse afviger fra opbevaringsbetingelserne, kontaktes fremstilleren.

Se undervisningsmaterialet for yderligere information.

Utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for Holoclar skal undgås. Lokale retningslinjer for håndtering af materiale af human oprindelse bør følges i tilfælde af utilsigtet eksponering. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Holoclar, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler ved bortskaffelse af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder potentielt inficeret biologisk materiale. Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, som har været i kontakt med Holoclar (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med de lokale retningslinier om håndtering af materiale af human oprindelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Holostem s.r.l.,
Via Glauco Gottardi 100,
41125 Modena,
Italien
Telefon: +39 059 2058070
Fax: +39 059 2058115

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/987/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17/02/2015

Dato for seneste fornyelse: 22/02/2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Holostem s.r.l.
Via Glauco Gottardi,100, Modena, 41125, Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdateredesikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Følgende yderligere risikominimeringsforanstaltninger er nødvendige for den sikre og effektive anvendelse af præparatet:

Undervisningsmaterialet til sundhedspersonalet skal give oplysninger om den korrekte anvendelse af præparatet og skal for at minimere risici omfatte følgende væsentlige elementer:

- Udvalgelse af patienter
- Sporbarhed af patienter og brug af identifikatorer
- Biopsi, implantat og opfølgingsbehandling
- Kontraindiceret brug af øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid
- Samtidig brug af topisk lidocain eller anæstetika indeholdende adrenalin skal undgås
- Risiko for glaukom og blepharitis
- Indberetning af formodede bivirkninger

Undervisningsmaterialet skal også inkludere både en undervisningsmanual og et undervisningsprogram, som vil omfatte verificering af lægers forståelse af den givne undervisning.

Undervisningsmaterialet for patienter og/eller plejere skal omfatte følgende væsentlige elementer:

- Kontraindiceret brug af øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid
- Bivirkninger ved behandling efter transplantation med antibiotika og kortikosteroider
- Indberetning af formodede bivirkninger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**LUKKET FORSEGLET POSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm² vævskultur, levende.

Ex vivo-eksplanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette produkt indeholder celler af human oprindelse.

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm²), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelleafledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles Medium suppleret med L-glutamin).

Understøttende fibrinlag.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vævskultur, levende.

Hver beholder indeholder 3,8 cm² autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrint underlag og dækket af transportmedium.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til implantation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Potentielt inficeret biologisk materiale.

Håndtér med forsigtighed og undgå enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning.

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP: Dag/måned/år

Klokken: Time/minut (CET)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares mellem 15 °C – 25 °C

Hold den primære beholder af stål tæt tillukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering.

Må ikke nedfryses

Må ikke steriliseres

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Hver batch sendes i en temperaturkontrolleret termisk isoleret transportkasse til organtransplantation.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder potentielt inficeret biologisk materiale. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier om håndtering af materialer af human oprindelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/987/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Ikke relevant.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<Ikke relevant.>

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PLASTPOSE (TERTIÆR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm² vævskultur, levende.

Ex vivo-ekspanderede autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Holoclar består af en gennemsigtig, rund skive med 300.000 til 1.200.000 levedygtige, autologe, humane corneaepitelceller (79.000-316.000 celler/cm²), herunder gennemsnitligt 3,5 % (0,4-16 %) limbale stamceller, og stamcelleafledte forbigående forstærkende og terminalt differentierede celler, fæstnet til et understøttende fibrinlag på 2,2 cm i diameter og opbevaret i transportmediet.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Transportmedium (Dulbecco's Modified Eagles-medium suppleret med L-glutamin).

Understøttende fibrinlag.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Vævskultur, levende.

Hver beholder indeholder 3,8 cm² autologt humant corneaepitel fastgjort på et fibrint underlag og dækket af transportmedium.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til implantation.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Potentielt inficeret biologisk materiale.

Håndtér med forsigtighed og undgå enhver rysten, invertering eller anden mekanisk belastning.

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP: Dag/måned/år

Klokken: Time/minut (CET)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares mellem 15 °C – 25 °C

Hold den primære beholder af stål tæt tillukket for at beskytte indholdet mod bakteriel-, fungal- og viral kontaminering

Må ikke nedfryses

Må ikke steriliseres

Må ikke bestråles (f.eks. med røntgen)

Hver batch sendes i en temperaturkontrolleret termisk isoleret transportkasse til organtransplantation.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder potentielt inficeret biologisk materiale. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier om håndtering af materialer af human oprindelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Holostem s.r.l., Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/987/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Batch

Patientens fornavn og efternavn:

Patientens fødselsdato:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Ikke relevant.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

<Ikke relevant.>

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER BEHOLDER MED SKRUELÅG

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Holoclar

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

DATO:

KLOKKESLÆT: (Tidszone)

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

M.A.H: Holostem s.r.l.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Holoclar 79.000 - 316.000 celler/cm² vævskultur, levende.

Ex vivo-ekspanderede, autologe, humane corneaepitelceller indeholdende stamceller.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg kirurgen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt kirurgen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

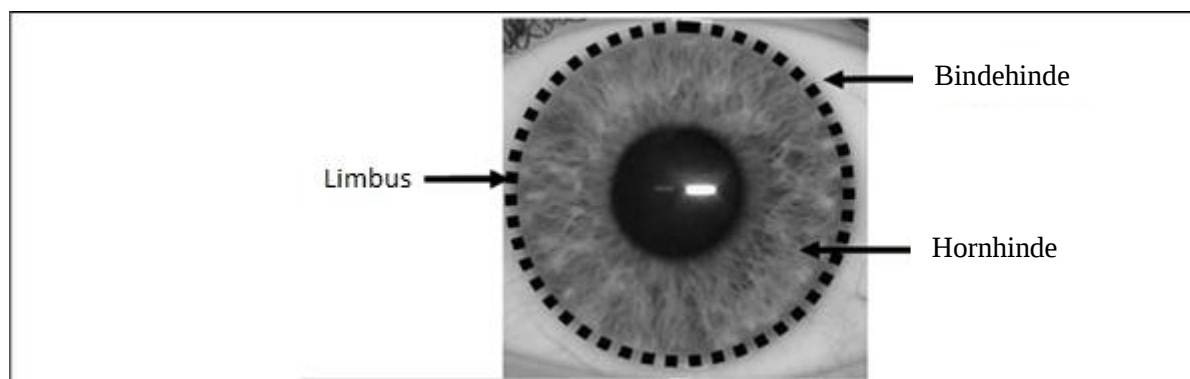
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Holoclar
3. Sådan får du Holoclar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Holoclar er et lægemiddel, der anvendes til at udskifte beskadigede celler i hornhinden (det klare lag, der dækker den farvede iris foran i øjet), herunder limbale celler, som normalt hjælper med at holde dit øje raskt.

Holoclar består af et lag af dine celler, som er blevet dyrket (ex vivo-ekspanderet) fra en prøve limbale celler, der blev taget fra dit øje ved et lille kirurgisk indgreb, som kaldes en biopsi. Hvert Holoclar-præparat fremstilles individuelt og er kun beregnet til en enkelt behandling, selvom behandlinger kan gentages. Cellerne, der anvendes til at fremstille Holoclar, er kendt som autologe, limbale celler.

- **Autolog** betyder, at det er dine egne celler.
- **Limbus** er en del af øjet. Det er kanten, der omkranser den farvede midte (iris) i øjet. Billedet viser, hvor limbus befinder sig i øjet.
- Limbus indeholder **limbale celler**, som normalt hjælper med til at bevare øjets sundhed og nogle af disse er **stamceller**, som kan generere nye celler. Disse nye celler kan erstatte de beskadigede celler i øjet.



Holoclar implanteres for at reparere øjets beskadigede overflade hos voksne. Når øjet er svært beskadiget af fysiske eller kemiske forbrændinger, kan der opstå en hel del ardannelse, og limbus kan blive beskadiget. Beskadigelse af limbus standser normal heling, hvilket betyder, at beskadigelsen af dit øje aldrig helt kan repareres.

Ved at tage nogle raske limbale celler, dyrkes et nyt lag raskt væv i laboratoriet på et understøttende fibrinlag, som er en proteinstruktur. En kirurg implanterer dernæst dette vævslag i den beskadigede hornhinde, som hjælper dit øje med at hele normalt.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Holoclar

Du må ikke få Holoclar:

- hvis du er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i Holoclar (angivet i punkt 6) eller over for bovint serum og museceller.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt kirurgen, før du får Holoclar.

Holoclar fremstilles individuelt fra dine egne celler, så de matcher dig, og må ikke anvendes af andre end dig selv.

Hvis du har en akut øjeninfektion eller hævede, røde (betændte) øjne, skal din behandling udsættes, indtil du er blevet rask.

I fremstillingen af Holoclar anvendes der to indholdsstoffer fra dyr. Et er føtalt bovint serum, som stammer fra køer, og som anvendes i dyrkningen af dine celler. Det andet indholdsstof er en særlig slags inaktiveret musecelle, som anvendes til at dyrke dine limbale celler. Hvis du er allergisk over for et eller begge disse indholdsstoffer, vil du ikke få dette lægemiddel (se ovenfor under 'Du må ikke få Holoclar').

Hvis du har et af de følgende problemer med øjnene, skal de behandles, før dette lægemiddel anvendes:

- Ujævne øjenlåg
- Ardannelse på bindehinden (det beskyttende lag over det hvide i øjet) med beskadigelse, hvor den forbindes til indersiden af øjenlågene (fornix-forkortelse).
- Øjnenes manglende evne til at mærke smerte (følelsesløs hornhinde eller bindehinde eller nedsat følelse)
- Vækst af bindehinden over hornhinden (pterygium)
- Ekstremt tørre øjne.

Andre tilfælde, hvor Holoclar ikke kan anvendes

Selvom kirurgen allerede har taget en lille prøve limbale celler (en biopsi), der er nødvendig for at kunne fremstille lægemidlet, er det muligt, at du ikke vil kunne få behandling med Holoclar. Dette er

tilfældet, hvis biopsien ikke er god nok til at fremstille Holoclar, cellerne ikke kan dyrkes i laboratoriet eller de dyrkede celler ikke opfylder alle kvalitetskrav. Din kirurg vil informere dig om dette.

Børn og unge

Kun et meget lille antal børn er blevet behandlet indtil videre, så der er begrænset data, om hvorvidt behandlingen er sikker at anvende til børn eller hvor effektivt den er.

Nyre- og leverproblemer

Hvis du har lever- eller nyresygdom, skal du inden behandlingens start tale med kirurgen.

Brug af anden medicin sammen med Holoclar

Nogle øjendråber indeholder et konserveringsmiddel kaldet "benzalkoniumchlorid". Dette indholdsstof beskadiger cellerne, som Holoclar er fremstillet af. Brug ikke øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler. Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, bør behandlingen med dette lægemiddel udsættes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Holoclar gives til dig via et indgreb i øjet og dette vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Derfor må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når du har fået Holoclar anbragt i øjet, indtil kirurgen fortæller dig, at det er sikkert at gøre dette. Følg kirurgens råd nøje.

3. Sådan får du Holoclar

Holoclar kan kun ordineres og gives af en øjenkirurg på et hospital. Behandlingen med Holoclar er en procedure i 2 trin.

Besøg 1: Biopsi tages

Ved det første besøg vil kirurgen udføre en biopsi, som betyder fjernelse af en meget lille mængde væv med limbal celler (fra øjet). Før biopsien vil kirurgen give dig øjendråber til at bedøve dit øje og udtage biopsien ved et lille indgreb. Denne biopsi vil dernæst blive anvendt til at fremstille Holoclar. Når biopsien er blevet taget, vil kirurgen ordinere en antibiotikakur til dig for at reducere risikoen for en infektion.

Det vil tage adskillige uger at fremstille Holoclar.

Besøg 2: Holoclar-implantation

Ved det andet besøg vil kirurgen:

- Bedøve dit øje
- Fjerne hornhindens arrede overflade
- Erstatte den med Holoclar

På dagen for indgrebet vil kirurgen bedøve dit øje og vil dernæst fastgøre kanten af din nye hornhinde med sting for at sikre, at Holoclar bliver på plads. Dit øjenlåg vil blive lukket med plaster i tre dage, og du skal have en forbindelse over øjet i 10 til 15 dage efter implantationen.

Efter indgrebet vil du få ordineret en kur med lægemidler for at sikre en fuldstændig heling: Antibiotika for at reducere risikoen for en infektion og steroider for at reducere hævelse og irritation. Det er **meget** vigtigt, at du bruger alle lægemidler, der er ordineret af din kirurg, da Holoclar måske

ellers ikke virker. Du bedes læse indlægssedlen for de enkelte lægemidler, du får, for yderligere information om disse lægemidler.

Spørg kirurgen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger påvirker øjet, hvoraf nogle er forårsaget af indgrebet eller tilhørende lægemiddelbehandling. De fleste bivirkninger er lette og forsvinder nogle uger efter indgrebet.

De alvorligste bivirkninger er problemer med cornea (erosion) og perforation af cornea, forårsaget af behandlingssvigt, hvilket kan forekomme inden for 3 måneder efter Holoclar implantation. Sker det, skal du kontakte din læge.

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Blødning rundt om indgrebsstedet, hvor Holoclar blev indsat
- Problemer med hornhinden (erosion)
- Øget tryk i øjet (glaukom)
- Øjensmerter
- Betændelse i hornhinden
- Betændelse i øjenlågene (blepharitis)
- Øjenkomplikationer på grund af operationen

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- Øjenlidelser - klæbrighed af øjenlåget, blodskudte øjne, hævelse og betændelse i øjet, perforation, udtynding og uigennemsigthed af hornhinden, øjenirritation, drejning af øjenlåget, indadgående vækst af øjenvipper, udvidelse af pupillen og tåredannelse
- Lysfølsomhed
- Overvækst rundt om implantatet (metaplasi)
- Følelse af fremmedlegeme i øjet
- Infektion i cornea
- Øjenbetændelse
- Stingene knækker
- Besvimelse
- Hovedpine
- Kvalme
- Opkastning
- Blødning fra øjenlågets hud
- Allergisk kontakteksem

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med kirurgen. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført [Appendix V](#)*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Følgende information er kun beregnet til læger.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C eller under 15 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar Holoclar i stålbeholderen i plastposen indtil indgrebet. Det er for at beskytte det mod forurening med bakterier.

Holoclar må ikke bestråles eller steriliseres.

Da lægemidlet vil blive anvendt under et indgreb, er hospitalspersonalet ansvarligt for den korrekte opbevaring af lægemidlet før og under dets anvendelse, samt for den korrekte bortskaffelse.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Holoclar indeholder:

- Aktivt stof: 300.000-1.200.000 af dine levende øjenceller, af hvilket 3,5 % gennemsnitligt er stamceller. Hver kvadratcentimeter af Holoclar indeholder 79.000-316.000 celler.
- Øvrige indholdsstoffer: et er fibrin - et klart, understøttende lag, der anvendes til at holde Holoclar intakt, det andet er en væske, der indeholder aminosyrer, vitaminer, salte og kulhydrater, til at opbevare cellerne i hætteglasset kaldet Dulbecco's Modified Eagles-medium, suppleret med L-glutamin.

Udseende og pakningsstørrelse

Holoclar er et lag celler til implantation i dit øje. Cellerne holdes i live i en lille, steril beholder. Lægemidlet anbringes i flere lag emballage, som beskytter lægemidlet mod bakterier og sikrer, at Holoclar opbevares ved en stabil temperatur i 36 timer, hvis det opbevares ved stuetemperatur (15-25°C).

Hver pakke indeholder en individuel behandlingsdosis, som er stor nok til at dække din hornhinde.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og Fremstiller

Holostem s.r.l.

Via Glauco Gottardi 100, Modena, 41125, Italien

Telefon: +39 059 2058070

Fax: +39 059 2058115

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/YYYY}>

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende information er kun beregnet til læger.

Forholdsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Holoclar skal transporteres indenfor hospitalsafdelingen i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane corneale epitelceller. Sundhedspersoner, der håndterer Holoclar, skal tage passende forholdsregler iført handsker, beskyttelsestøj og øjenværn for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Forberedelse inden administration

Holoclar er et lægemiddel beregnet til avanceret terapi, klar til implantation. Holoclar skal administreres af en passende uddannet og kvalificeret kirurg.

Administration

Implantation

Holoclar er udelukkende beregnet til autolog brug og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Holoclar må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og batch nummeret ikke stemmer overens med patientens identitet.

Holoclar skal administreres under aseptiske forhold i forbindelse med limbalperitomi, mobilisering af conjunctiva og ekscision af corneasfibrovaskulære væv ved klargøring af det defekte lag. Dernæst tilpasses det dyrkede væv under den mobiliserede conjunctiva. Implantatets overskydende stykke skæres væk og kanten dækkes med conjunctiva med 2 til 3 sting (suturer) af vikryl eller silke 8/0 for at kunne danne en fysisk lukning af læsionen og for at fastgøre implantatet. Øjenlågene holdes lukkede over implantatet med et steri-strip-tape.

Holoclar implanteres generelt under topisk retrobulbær eller parabulbær anæstesi. Andre anæstesiologiske procedurer kan følges efter kirurgens skøn, undtagen brug af lidocain lokalanalgetika eller analgetika indeholdende adrenalin.

Samtidig brug af Holoclar og øjendråber, der indeholder benzalkoniumchlorid og/eller andre konserveringsmidler, anbefales ikke.

Proceduren for Holoclar-administration inkluderer brugen af antibiotika og kortikosteroider. Efter implantation skal der gives et passende regime med topisk og systemisk antiinflammatorisk og profylaktisk antibiotikabehandling.

Implantationen skal følges op af en passende monitoreringsplan.

Forholdsregler i tilfælde af utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af materiale af human oprindelse følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Holoclar, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal tages ved bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, som har været i kontakt med Holoclar (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med de lokale retningslinjer om håndtering af materiale af human oprindelse.